

Pregled | Review



Mijelodisplastični sindrom u bolesnice s neliječenom kroničnom limfoproliferativnom neoplazmom

Myelodysplastic syndrome in a patient with untreated chronic lymphoproliferative neoplasm

Ana Planinc-Peraica^{1,2,✉}, Ana Reschner³, Morana Kosanović-Bajić⁴, Inga Mandac Rogulj¹, Gordana Kaić¹, Marin Kursar¹, Marko Martinović¹, Slobodanka Ostojić Kolonić^{1,2}, Delfa Radić-Krišto^{1,5}

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³Dom zdravlja Zagreb – Centar, Zagreb

⁴Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb

⁵Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Deskriptori

MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – dijagnoza, farmakoterapija; LIMFOPROLIFERATIVNI POREMEĆAJI – dijagnoza, farmakoterapija; PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; ISTODOBNI TUMORI – dijagnoza, farmakoterapija; NEUTROPENIJA; AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA

Descriptors

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – diagnosis, drug therapy; LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS – diagnosis, drug therapy; ANTINEOPLASTIC AGENTS – therapeutic use; NEOPLASMS, MULTIPLE PRIMARY – diagnosis, drug therapy; NEUTROPENIA; DISEASE PROGRESSION; LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE

SAŽETAK. U bolesnika s kroničnom limfoproliferativnom bolesti (LPB) veća je učestalost nastanka sekundarnih neoplazma. Istodobna pojava limfoproliferativne neoplazme (LPN) i mijelodisplastičnog sindroma (MDS) vrlo je rijetka. Druga hematološka neoplazma dijagnosticira se slučajno tijekom kontrola ili pri dodatnim analizama zbog nesukladnih kliničkih ili laboratorijskih nalaza. Prikazujemo dijagnostički postupak, tijek bolesti i liječenje 65-godišnje bolesnice s kroničnom limfoproliferativnom neoplazmom i MDS-om sa suviškom blasta tipa 2 (MDS-EB2). Vodeći nalaz bila je neutropenija, a tek su citološkim analizama koštane srži i periferne krvi dijagnosticirane navedene neoplazme. Liječenje jedne i druge hematološke neoplazme nije dalo zadovoljavajuće rezultate i MDS je progredirao u akutnu mijeloičnu leukemiju. U bolesnika s limfoproliferativnom neoplazmom i citopenijom valja tragati za mogućim drugim uzrocima takvih aberantnih nalaza. Pri liječenju tih bolesnika razumno je liječiti dominantnu bolest.

SUMMARY. High frequency of second malignancies is observed in chronic lymphoproliferative disease (LPD) patients. The simultaneous occurrence of myelodysplastic syndrome (MDS) with untreated LPD is extremely rare. Second haematological neoplasms are usually diagnosed incidentally during a routine clinical check-up, or due to discordant clinical or laboratory findings. We are reporting diagnostic procedures, clinical course, and treatment of a 65-year-old woman with chronic lymphoproliferative neoplasm and MDS with excess of blasts type 2 (MDS-EB2). Neutropenia was the most aberrant finding. A diagnosis of two malignant haematological neoplasms was done by cytological analysis and immunophenotyping of bone marrow and peripheral blood cells. In spite of treating both neoplasms no satisfactory results were achieved and MDS progressed to acute myeloid leukaemia. In patients with lymphoproliferative neoplasms and cytopenias it is important to find out other causes of these laboratory findings. In such patients the dominant disease should be treated. A concomitant MDS should be suspected and examined.

Istodobno postojanje dviju hematoloških neoplazma rijetka je pojava. One se mogu pojaviti istodobno ili jedna nakon druge, a da prethodna nije bila liječena kemoterapijom ili drugim oblikom antitumorskog liječenja. Prve nazivamo konkomitantnima, a ove druge sukcesivnima. One, pak, hematološke neoplazme koje nastanu više od godinu dana nakon liječenja kemoterapijom nazivaju se sekundarnima.

Druga hematološka neoplazma obično se dijagnosticira slučajno tijekom kontrole bolesnika s prvo dijagnosticiranom hematološkom neoplazmom ili kad se poduzmu pretrage zbog nesukladnih kliničkih ili laboratorijskih nalaza. Obično kliničkom slikom prevladavaju nalazi prvo dijagnosticirane hematološke neoplazme. Smatra se da je broj bolesnika s dvije konko-

mitantne hematološke neoplazme veći nego što se izvještava u literaturi.¹

Sekundarni MDS ili AL nastaje u bolesnika liječenih kemoterapijom zbog neke druge primarne neoplazme u prosjeku 48 do 71 mjesec nakon liječenja kemoterapijom. Opaženo je da sekundarni MDS ili AL nastaje u bolesnika liječenih alkilirajućim lijekovima. Na leukemogenezu alkilirajućih lijekova utječu duljina liječenja navedenim lijekovima ili ukupna količina primljenog lijeka. Viši je rizik od nastanka sekundarnog MDS-a ili

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: ananas2907@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

AL-a u osoba starije dobi liječenih leukemogenim lijekovima.^{2–6} Znatno rjeđe dvije hematološke bolesti mogu nastati istodobno ili sukcesivno, jedna nakon druge, a bez prethodnog liječenja kemoterapijom. Opisuju se sporadični slučajevi pojave MDS-a u bolesnika s KLL-om ili NHL-om.^{7,8}

Konkomitantne hematološke neoplazme rijetko se dijagnosticiraju. Zbog dijagnostičkih i terapijskih dilema prikazujemo klinički tijek i liječenje bolesnice s LPN-om u koje su dijagnosticirani i MDS-EB2 i transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju.

Prikaz bolesnice

65-godišnja bolesnica uredna fizikalnog nalaza došla je na hematološki pregled zbog slučajno otkrivene neutropenije. Prije je bila podvrgnuta histerektomiji zbog mioma iolecistektomiji. Unatrag 15 godina liječila se i kontrolirala zbog hipotireoze. Hormoni štitnjače bili su u granicama referentnih vrijednosti. 10 godina prije liječena je zbog perikardijalnog izljeva nepoznata uzroka. Prije četiri godine dijagnosticiran joj je tuberkulozni limfadenitis supraklavikularnoga limfnog čvora. Nakon tromjesečne antituberkulozne terapije izliječena je.

U siječnju 2014. hematološkom je obradom potvrđena neutropenija ($L\ 3,2 \times 10^9/L$, neutrofilni granulociti 22%, limfociti 73%, Hb 127 g/L, Tr $152 \times 10^9/L$), a citološkom analizom koštane srži nađeni su distrombopoeza blažeg stupnja i brojni limfociti u razmazu periferne krvi. Imunofenotipizacija stanica periferne krvi upućivala je na infiltraciju B-NHL-om (CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD38⁺, CD11c⁺, CD79b⁺, CD138⁺, CD5⁺, CD23⁺, CD10⁺ s klonskim izražajem lakih lanaca imunoglobulina kapa). Nakon četiri mjeseca ponovljena je citološka analiza koštane srži. Nađeno je 25% malih limfocita i 8% atipičnih limfocita uz manje nakupine atipičnih limfocita u partiklima. U perifernoj krvi imala je relativnu limfocitozu uz nešto atipičnih oblika. Distrombopoeza nije nađena. ANA i RF bili su negativni, a antigranulocitna antitijela pozitivna u direktnom testu (autoantitijela razreda IgG). U granicama referentnih vrijednosti bili su nalazi IgG, beta-2-mikroglobulin, LDH i ukupne bjelancevine. Zbog krvarenja iz probavnog trakta učinjena je kolonoskopija kojom su dijagnosticirani hemoroidi. U listopadu 2014. bolesnica je zbog kašlja obrađivana u infektološkoj klinici. Liječena je azitromicinom i tegobe su nestale. U siječnju 2015. na PET CT-u nisu nađeni znakovi metabolički aktivne ili proširene bolesti. Nakon mjesec dana hospitalizirana je na dermatološkom odjelu zbog urtikarije nejasna uzroka. Liječena je antihistaminicima i glukokortikoidima. Dva tjedna poslije ponovo je hospitalizirana u Infektološkoj klinici zbog suhog kašlja i noćnog znojenja. Iz sputuma je izoliran *Mycobacterium chelonae* zbog čega je liječena klaritro-

micinom i levofloksacinom tijekom dva mjeseca. Za vrijeme hospitalizacije ponovo je učinjena citološka analiza koštane srži kojom je nađena bujna srž u kojoj su 65% svih stanica činile limfatične stanice, stanice ostalih krvnih loza bile su prisutne, ali potisnute, a strane stanice i paraziti nisu nađeni. U svibnju 2015. zbog perzistentnog kašlja učinjena joj je fiberbronhoskopija kojom nisu nađene patološke promjene.

U kolovozu 2015. bolesnica je ponovo hospitalizirana zbog pogoršanja općeg stanja, febriliteta i noćnog znojenja. I dalje nije imala limfadenopatiju ni splenomegaliju, a neutropenija je bila izraženija nego prije s relativnom limfocitozom. Broj leukocita u krvi smanjio se na $1,3 \times 10^9/L$, neutrofilni su granulociti bili 24,4% ($0,32 \times 10^9/L$), limfociti 69,5% ($0,91 \times 10^9/L$), broj trombocita bio je neznatno smanjen, a koncentracija hemoglobina zanemarivo niža. Ponovljena citološka analiza koštane srži potvrdila je limfoproliferativni sindrom, ali istodobno su nađene displastične promjene na svim hematopoetskim lozama i umnožene nezrele stanice – 19% mijeloblasta (MDS-EB2). Liječena je ciklosporinom, a poslije toga sa 6 ciklusa 5-azacitidina. Na navedenu terapiju opažena je progresija bolesti. Nastavila je primati citarabin u niskim dozama. Nakon reevaluacije stanja bolesti primila je još dva ciklusa istovrsne terapije. Kontrolnom citološkom punkcijom koštane srži nađeno je 35% mijeloblasta, a u partiklima do 51%. Zbog progresije bolesti nastavila je primati daunoblastin i citarabin prema shemi AML-a 3 + 7. Poslije provedena liječenja oporavak hematopoeze bio je vrlo spor pa je učinjena citološka punkcija koštane srži. Nalaz je pokazao da je bolest i dalje prisutna u koštanoj srži u kojoj je sada bilo 56% mijeloblasta.

U travnju 2017. bolesnica je hospitalizirana u Zavodu za hematologiju zbog desnostrane pneumonije i febrilne neutropenije. Nalazi mikrobiološke obrade krvi bili su negativni. Liječena je piperacilinom i tazobaktamom, azitromicinom i cefepimom. U lipnju 2017. premještena je u Zavod za hematologiju iz Klinike za traumatologiju gdje je konzervativno liječena zbog frakture vrata bedrene kosti. Tijekom hospitalizacije bila je visokofebrilna. Liječena je amoksicilinom i klavulonskom kiselinom bez poboljšanja, a zatim cefepimom i vorikonazolom. Mikrobiološkom analizom urina izoliran je *E. faecium* VRE te je, prema antibiogramu, ordiniran linezolid. Zbog kolitisa uzrokovnog *Clostridium difficile* liječena je vankomicinom peroralno. Unatoč svoj primijenjenoj terapiji dolazi do smrtnog ishoda.

Rasprava

Prikazali smo tijek bolesti i liječenja bolesnice s dvije prethodno neliječene hematološke neoplazme. Bolesnici je prvo dijagnosticiran LPN, a zatim joj je nakon

godinu i pol, prema nalazu koštane srži, potvrđena dijagnoza LPN-a, ali ovaj put i MDS-EB2. Budući da su već pri prvoj analizi koštane srži bili prisutni elementi distrombopoeze, smatramo da se radi o konkomitantnim hematološkim neoplazmama. Istodobna pojava LPN-a i MDS-a iznimno je rijetka. U literaturi postoje malobrojni prikazi sporadičnih slučajeva ovih dviju bolesti.¹ Međutim, opisuju se bolesnici s istodobnom pojavom MDS-a i drugih limfatičnih neoplazmi kao što su KLL, NHL i multipli mijelom pa ćemo neke od njih opisati.^{1,8–10}

Retrospektivna analiza tijeka bolesti, liječenja i ishoda 95 bolesnika s KLL-om i AL-om ili MDS-om pokazala je da je u gotovo dvije trećine analiziranog broja bolesnika uz KLL dijagnosticiran MDS, a samo u trećine njih AL. Dvije su bolesti istodobno dijagnosticirane u samo pet bolesnika, a u većine njih je za vrijeme liječenja jedne hematološke neoplazme dijagnosticirana druga. Budući da se MDS povezuje s prethodnim liječenjem kemoterapijom, u radu je analizirano liječenje prije njegove pojave. Tako je relativno malo linija liječenja provedeno u bolesnika s KLL-om prije pojave MDS-a. Medijan linija liječenja tih bolesnika, kojima je poslije dijagnosticiran i MDS, iznosio je jedan, a za AL dvije linije liječenja. Samo 12 bolesnika s KLL-om i poslije dijagnosticiranim MDS-om ili AL-om nije liječeno prije pojave druge hematološke bolesti. Procjenom prognostičkog rizika bolesnika s MDS-om, prema Međunarodnome prognostičkom sustavu (IPSS), nađeno je da je najviše bolesnika imalo intermedijarni rizik – njih 70% (intermedijarni 1 – 44%, intermedijarni 2 – 26%), dok je podjednak broj bolesnika imao visoki (12%) i niski rizik (11%). Nepovoljan kariotip imalo je 63% bolesnika, povoljan 21%, a intermedijaran njih 11%. U 10 bolesnika došlo je do transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Kraće preživljenje imali su bolesnici s visokorizičnim IPSS-om, prognostički nepovoljnim kariotipom i povećanim brojem linija liječenja KLL-a. Koliko je konkomitantna ili sukcesivna pojava KLL-a i MDS-a ili AL-a rijetka, vidi se iz činjenice da je tijekom 30-godišnjeg perioda dijagnosticirana kod samo 95 bolesnika u Centru za rak M. D. Andersona (*M. D. Anderson Cancer Center*) u Houstonu.¹¹

U retrospektivnoj analizi 3036 bolesnika s hematološkim neoplazmama tijekom 5-godišnjeg razdoblja u bolnici *Royal Victoria Regional Health Centre* (Kanada) identificirano je 46 bolesnika (1,5%) koji su istodobno imali dvije hematološke neoplazme. Najčešće dijagnoze bile su konkomitantni MDS i limfatična neoplazma (limfoproliferativna bolest i limfom marginalne zone) (10 bolesnika, 43%) te mijeloproliferativna neoplazma i monoklonska gamopatija (MGUS) (također 10 bolesnika, 43%). Najčešća pojedinačna konkomitantna limfatična neoplazma bila je kronična

limfocitna leukemija/limfom malih limfocita (KLL/SLL) (5 bolesnika, 22%). Prevalencija pojave konkomitantnih hematoloških neoplazma u ovoj seriji bolesnika veća je od prije objavljenih rezultata.¹

U znanstvenim publikacijama nalaze se i prikazi sporadičnih slučajeva MDS-a u bolesnika s drugim limfoproliferativnim neoplazmama. Dok je pojava MDS-a u bolesnika s prethodno liječenim NHL-om kemoterapijom ili radioterapijom relativno česta, istodobna pojava NHL-a i MDS-a iznimno je rijetka.^{7,8,12} Opisuju se i rijetki slučajevi pojave AML-a u bolesnika s KLL-om.^{13–16}

Nekoliko je hipoteza o istodobnoj pojavi KLL-a i AML-a ili MDS-a. Neki smatraju da je moguća slučajna pojava dviju bolesti koje se relativno često javljaju u starijoj dobi. S druge strane, bolesnici s MDS-om predisponirani su za nastanak limfatičnih neoplazma zbog mogućega smanjenog imunološkog nadzora. U bolesnika s MDS-om smanjen je broj limfocita, poremećena je njihova funkcija, smanjen je broj NK-stanica i time je smanjen imunološki nadzor.^{8,17} Bolesnici s imunodeficijentnim stanjima imaju veću incidenciju neoplazma nego opća populacija.^{18,19} Postoje i hipoteze da ove bolesti nastaju istodobno iz istog klona matične stanice ili je, pak, riječ o dva odvojena procesa.^{7,15,19–24}

Istodobno prisutni KLL i MDS dijagnostički su izazov. U bolesnika s KLL-om i citopenijom treba pomišljati i na istodobno prisutan MDS. Svakako valja provesti citogenetičke i molekularne analize stanica koštane srži da bi se potvrdila dijagnoza MDS-a u bolesnika s KLL-om. I liječenje bolesnika s ovim dvjema istodobno prisutnim hematološkim neoplazmama izazov je za hematologa. Terapijski pristup ovisi o dobi bolesnika, njegovu općem stanju, komorbiditetu, tipu MDS-a, tumorskoj masi KLL-a i, naposljetku, o očekivanjima bolesnika. Bolesnika možemo samo opservirati i provoditi potpuno liječenje, liječiti ga lijekovima s umjerenim citoreduktivnim učinkom ili, pak, intenzivnim kemoterapijskim protokolima koji uključuju i transplantaciju matičnih stanica. Obično se liječi agresivnija hematološka bolest prema principima liječenja te bolesti. Budući da naša bolesnica nije imala znatan komorbiditet, provodili smo liječenje KLL-a, a zatim i MDS-a. Dominantna je bila imunodeficijencija. Nažalost, unatoč svim poduzetim mjerama terapija nije postigla očekivani rezultat.

Zaključak

Istodobna pojava dviju hematoloških neoplazma ili druge hematološke neoplazme u bolesnika s prije dijagnosticiranom hematološkom neoplazmom iznimno je rijetka. Odstupaju li klinički nalaz ili laboratorijski parametri od onoga što se očekuje za prije dijagnosticiranu hematološku neoplazmu, treba učiniti dodatne pretrage zbog sumnje na istodobno postojanje još

jedne hematološke neoplazme. Rijetki su prikazi bolesnika s limfoproliferativnom neoplazmom i MDS-om. Kemoterapijski pristup ovisi o općem stanju i životnoj dobi bolesnika, komorbiditetu te tipu limfoma i MDS-a. Važno je u razumnim razmacima citološki analizirati koštanu srž radi pravodobnoga prikladnog liječenja moguće progresije jedne od dviju neoplazma i spriječiti infektivne komplikacije preventivnom anti-biotikom i antivirusnom terapijom.

Rad je prikazan kao poster na 5. Hrvatskom kongresu kliničke citologije i sažetak je objavljen u Knjizi sažetaka.

LITERATURA

- Kotchikov R, Ellison E, McLean J, Pressnail B, Nay D. Synchronous dual hematological malignancies: new or underreported entity? *Hematology* 2018;23:596–9.
- Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004; 9:387–400.
- Morrison VA, Rai KR, Peterson BL i sur. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002;20:3878–84.
- Brown HR, Yeckes H, Friedberg JW i sur. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2208–14.
- McLaughlin P, Estey E, Glassman A i sur. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood* 2005;105: 4573–5.
- Giri S, Bhatt VR, Khanal S, Ganti AK. Treatment-related acute myeloid leukemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: role of fludarabine? *Ther Adv Hematol* 2015;6:88–92.
- Huang HH, Zhu JY, Han JY i sur. Co-existent de novo myelodysplastic syndrome and T-cell non-Hodgkin lymphoma: a common origin or not? *J Int Med Res* 2009;37:270–6.
- Dozzo M, Zaja F, Volpetti S i sur. Two cases of concomitant diffuse large B-cell lymphoma and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2014;89:1011–13.
- Ianotto JC, Tempescul A, Eveillard JR, Marion V, Quintin-Roué I, Berthou C. Tri-lineage disease involving sideroblastic anaemia, multiple myeloma and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the same patient. *Ann Hematol* 2009;88:273–4.
- Mandac Rogulj I, Radić-Krišto D, Milunović V, Ostojić Kolonić S, Jelić-Pušćarić B, Planinc-Peraica A. Multiple myeloma in a patient with chronic lymphocytic leukemia – case report and literature review. *Acta Med Croat* 2011;65:173–7.
- Tambaro FP, Garcia-Manero G, O'Brien SM i sur. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2016;30: 325–30.
- Breccia M, Petti MC, D'Elia GM, D'Andrea M, Carmosino I, Alimena G. Cutaneous pleomorphic T-cell lymphoma coexisting with myelodysplastic syndrome transforming into acute myeloid leukemia: successful treatment with a fludarabine-containing regimen. *Eur J Haematol* 2002;68:1–3.
- Ito S, Fujiwara SI, Mashima K i sur. Development of acute myeloid leukemia in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2017;96:719–24.
- Carulli G, Marini A, Baccelli E, Lambelet P, Lari T, Azzara A. Association of B-chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:421–4.
- Kajtar B, Rajnics P, Egyed M, Alizadeh H. Case report: concomitant chronic lymphocytic leukaemia and cytogenetically normal de novo acute leukaemia in a patient. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45:602–6.
- Al Mussaed E, Osman H, Elyamany G. Simultaneous existence of acute myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia: a case report. *BMC Cancer* 2016;16:739.
- Naresh KN. Lymphoproliferative disorders in the immunosuppressed. *Diagn Histopathol* 2010;16:206–15.
- Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D i sur. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Front Immunol* 2016;7:365.
- Elshiekh M, Naresh KN. Lymphoproliferative disorders and lymphoreticular malignancies in the setting of immunodeficiency. *Diagn Histopathol* 2018;24:246–56.
- Mitterbauer G, Schwarzmeier J, Mitterbauer M, Jaeger U, Fritsch G, Schwarzingner I. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia supervening previously untreated chronic B-lymphocytic leukemia: demonstration of the concomitant presence of two different malignant clones by immunologic and molecular analysis. *Ann Hematol* 1997;74:193–7.
- Lai R, Arber DA, Brynes RK, Chan O, Chang KL. Untreated chronic lymphocytic leukemia concurrent with or followed by acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1999;111:373–8.
- Mossafa H, Fourcade C, Pulic M i sur. Chronic lymphocytic leukemia associated with myelodysplastic syndrome and/or chronic myeloid leukemia: evidence for independent clonal chromosomal evolution. *Leuk Lymphoma* 2001;41: 337–41.
- Gottardi M, Gattei V, Degan M i sur. Concomitant chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia: evidence of simultaneous expansion of two independent clones. *Leuk Lymphoma* 2006;47:885–9.
- Lu CM, Murata-Collins JL, Wang E, Siddiqi I, Lawrence HJ. Concurrent acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22) and chronic lymphocytic leukemia: molecular evidence of two separate diseases. *Am J Hematol* 2006;81:963–8.